

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

le Titre de Docteur de l'Université de Nancy

MENTION "PHARMACIE"

PAR

Jean-Joseph MORELLE

Pharmacien,

Lauréat de la Faculté,

Ex-Préparateur de Pharmacie chimique

né à Commercy, le 22 mai 1914

Recherches synthétiques
sur le triméthyl-éthyl-glycérol
et quelques esters monochlorhydriques
de glycérols substitués 1-3

Soutenue le 5 juillet 1938, devant la Commission d'examen

Président MM. PASTUREAU.

Juges } VERNIER
RICHARD.

NANCY

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES

1938

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

le Titre de Docteur de l'Université de Nancy

MENTION "PHARMACIE"

PAR

Jean-Joseph MORELLE

Pharmacien,

Lauréat de la Faculté,

Ex-Préparateur de Pharmacie chimique

né à Commercy, le 22 mai 1914

Recherches synthétiques
sur le triméthyl-éthyl-glycérol
et quelques esters monochlorhydriques
de glycérols substitués 1-3

Soutenue le 5 juillet 1938, devant la Commission d'examen

Président MM. PASTUREAU.

Juges } VERNIER
RICHARD.

NANCY

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES

1938

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen:

M. PASTUREAU, O , I , .

Assesseur:

M. LASSEUR, , I , .

Professeurs:

MM. DOURIS, I  ,  , 	Toxicologie.
PASTUREAU, O  , I  , 	Pharmacie chimique.
SEYOT,  ,  , I  ,  , 	Histoire naturelle.
LASSEUR,  , I  , 	Microbiologie.
N...	Matière médicale.
N...	Chimie.
N...	Pharmacie galénique.

Chargés de cours magistraux:

M. MEUNIER	Pharmacie galénique.
Mlle FRANÇOIS.	Matière médicale.
M. KAYSER.	Chimie

Maître de conférences:

M. MARCHAL.	Sciences naturelles
-------------	---------------------

Chargés de cours:

M. KAYSER	Chimie minérale.
MM. VERNIER, I 	Zoologie.
CORDEBARD,  , I 	Analyse chimique.
DONZELOT, 	Physique.
MARCHAL.	Hydrologie.
RICHARD	Chimie organique.



Chefs de travaux:

MM. VERNIER, I 	Microbiologie et Parasitologie.
CORDEBARD,  , I 	Chimie et Analyse chimique.
STEIMETZ, 	Micrographie.
DONZELOT,  (chargé de trav.)	Physique.
RICHARD (chargé de travaux).	Pharmacie.
LASCÈVE (chargé de travaux)..	Chimie biologique et Toxicologie

Secrétariat:

M. TRIBOLET, I 	Secrétaire.
--	-------------

Doyens honoraires:

M. BRUNTZ, C  ,  , I  , O  ,  , 	Recteur de l'Université de Nancy
M. SEYOT,  ,  , I  ,  , 	Professeur d'Histoire naturelle.

Professeurs honoraires:

MM. GRÉLOT,  , I  , 	
BRUNTZ, C  ,  , I  , O  ,  , 	

Agrégé libre:

M. GIRARDET,  , I 	Chimie et Toxicologie.
--	------------------------

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MON PERE ET A MA MERE,

*Faible témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547411_0023

A MA FIANCÉE

*Ce travail entrepris avec cœur et achevé
dans la joie.*

A MON FRERE

*Qui, pendant mes années d'étudiant passées chez lui fut pour moi, plus qu'un frère :
un ami.*

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

En gage de ma sincère affection.

MEIS ET AMICIS.

A mon Maître:

MONSIEUR LE DOYEN PASTUREAU

Officier de la Légion d'honneur.

A mes Juges:

MONSIEUR LE DOCTEUR VERNIER

Chargé du cours de Zoologie,

MONSIEUR GEORGES RICHARD

Chargé du cours de Chimie organique.

Hommage respectueux et reconnaissant.

AVANT-PROPOS

Au moment de présenter ce travail qui est la consécration de nos années d'études passées à la Faculté de Nancy, c'est pour nous un devoir aussi impérieux qu'agréable de témoigner notre reconnaissante gratitude à tous ceux qui ont facilité notre tâche.

Nos premiers remerciements iront à Monsieur le Doyen PASTUREAU qui nous a fait le grand honneur d'accepter de présider la soutenance de cette thèse.

C'est tout au début de l'année 1934 que nous entrions à son laboratoire. Nous étions bien intimidé et bien hésitant alors. Mais l'accueil affable qui nous était réservé triompha vite de notre appréhension et de ces quatre années passées sous l'égide d'un Maître compréhensif et bon, nous garderons toute notre vie le souvenir le plus ému.

Ce Maître qui nous guidait dans nos travaux savait si bien nous réconforter lors des échecs si nombreux que l'on rencontre au cours des expériences de chimie organique. Rien de ce qui nous arrivait ne le laissait indifférent; sa sollicitude s'exerçait à tout instant sur nous, et c'est pourquoi, en le remerciant aujourd'hui, nous avons l'impression de ne traduire que bien imparfaitement nos sentiments à son égard.

Qu'il nous permette de répondre à la bienveillante

amitié dont il n'a cessé de nous honorer par l'assurance de tout notre dévouement et l'expression de notre respectueuse affection.

Nous remercions également Monsieur le Docteur VERNIER, chargé du Cours de Zoologie qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger notre thèse. Nous lui témoignons notre gratitude de l'intérêt constant qu'il n'a cessé de nous porter. Nous n'oublierons jamais ce professeur aussi bienveillant que distingué, qui savait nous rendre agréable cette science pourtant si ardue qu'est l'étude des « petites bêtes ».

Quant à Monsieur RICHARD, Chargé de Cours de Chimie organique, si c'est au professeur que nous nous adressons pour lui témoigner nos remerciements d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de juger notre thèse, il nous permettra bien aujourd'hui, d'évoquer aussi l'ami sincère et dévoué qu'il n'a jamais cessé d'être pour nous.

C'est dès notre première année de pharmacie que se noua cette amitié qui depuis ne s'est jamais démentie. En toutes circonstances, dans toutes nos difficultés d'étudiant, dans toutes nos incertitudes au cours de nos travaux, jamais nous n'avons fait appel en vain à son inlassable complaisance.

Sa remarquable compétence en chimie organique, ses conseils judicieux, ont été pour nous d'une efficacité réelle dans le travail de préparation de cette thèse à laquelle, malgré le labeur supplémentaire des fins d'année universitaire, il a bien voulu s'intéresser d'une façon particulièrement amicale et effective.

Nous remercions de tout cœur le professeur et l'ami,

assurant le premier de toute notre admiration pour sa remarquable puissance de travail, et le second de la fidélité de notre attachement en retour de tout ce qu'il a fait pour nous.

Au moment de quitter cette faculté, et à cette période de la fin de nos études qui est pour chaque étudiant, empreinte d'une certaine mélancolie, qu'il nous soit permis d'adresser un hommage respectueux à tous nos Maîtres, Professeurs et Chefs de travaux, dont l'enseignement dévoué nous a mûri et nous a permis d'atteindre à la réalisation d'aujourd'hui.

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute notre reconnaissance.

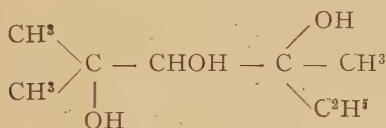
Et nous n'oublierons pas un amical merci à tous nos camarades de laboratoire pour l'aide qu'ils nous ont apportée, et, en particulier à Madame Pierre PLOUSSARD qui guida nos « premiers pas » et facilita nos premiers efforts.

INTRODUCTION

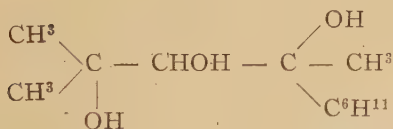
Le but de notre travail est double:

1° Tout d'abord, nous avons préparé deux glycérols substitués:

Le triméthyl-éthyl-glycérol:

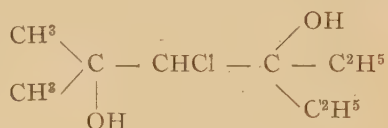


Et le triméthyl-cyclohexyl-glycérol:

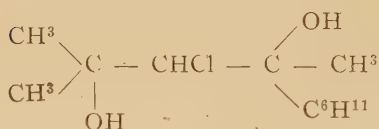


2° Puis, nous avons préparé différents esters monochlorhydriques de glycérols substitués 1-3:

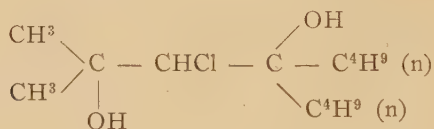
Le chloro-3-méthyl-2-éthyl-4-hexane-diol-2-4:



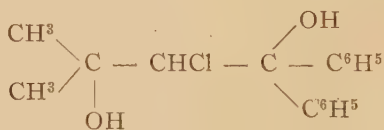
Le chloro-3-méthyl-2-cyclohexyl-4-pentane-diol-2-4:



Le chloro-3-méthyl-2-n butyl-4-octane-diol-2-4:



Le chloro-3-méthyl-2-diphényl-4-4-butane-diol-2-4:



En possession de ces diverses chlorhydrines, nous en avons tenté la saponification, puis nous avons essayé, par action des alcalis, d'obtenir le glycide qui, dans certains cas, a pu, par hydrolyse, nous fournir le glycérol substitué correspondant.

Préparation des glycérols substitués

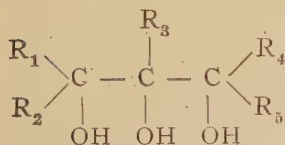
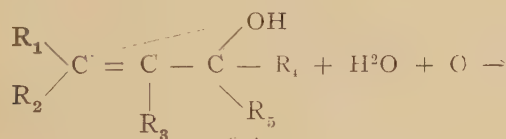
La préparation et l'obtention des homologues supérieurs du glycérol ordinaire:



a, de tout temps tenté de nombreux chimistes. Le problème est délicat et présente de nombreuses difficultés et le laboratoire de Pharmacie Chimique de la Faculté de Pharmacie, sous la haute direction de Monsieur le Doyen PASTUREAU, a toujours consacré une partie de son activité à la résolution de ce problème.

Les divers modes de synthèse de glycérols substitués sont les suivants:

a) Fixation de deux hydroxyles OH, sur la double liaison d'un alcool α -éthylénique.



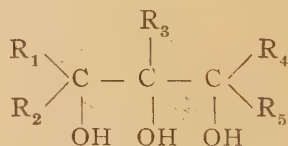
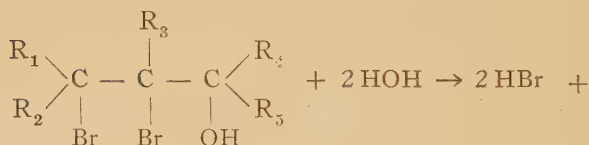
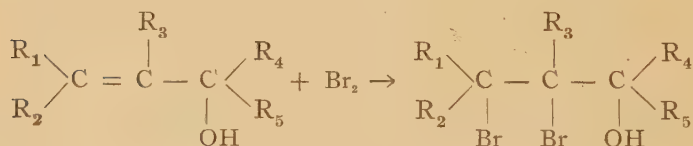
Cette fixation d'hydroxyles peut se faire:

α) *directement*: c'est le cas de la méthode de WAGNER (1) qui consiste à opposer à l'alcool éthylnique une solution alcaline diluée et froide de permanganate de potassium.

β) *indirectement* par bromuration, puis saponification.

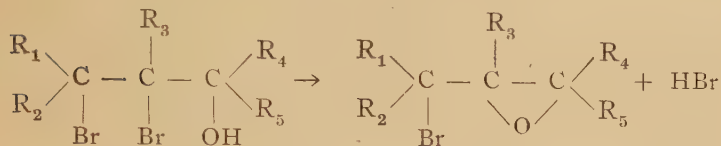
Cette méthode consiste à fixer deux atomes de brome sur la double liaison d'un alcool α -éthylénique:

Le dérivé bibromé obtenu est alors soumis à une saponification:

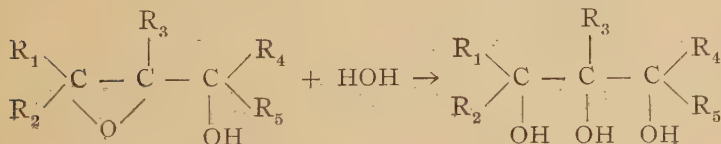
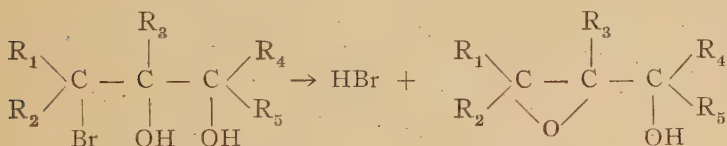
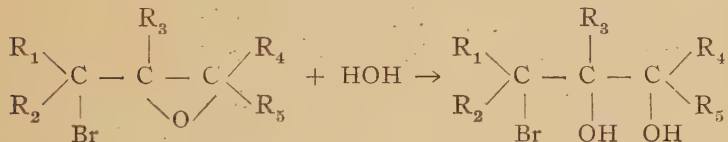


(1) WAGNER, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, XXI, 1.234, 1888.

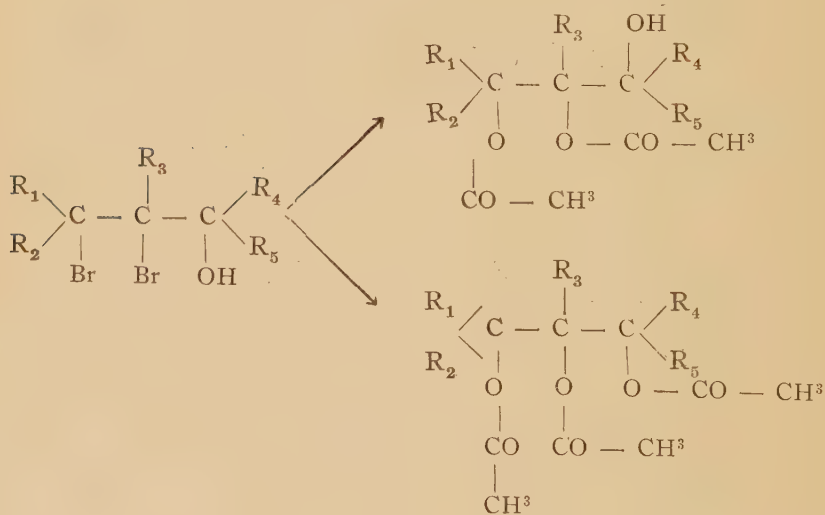
Cette réaction est généralement accompagnée de la formation d'une épibromhydrine:



Mais la formation de cette épibromhydrine est intéressante, car ce composé est stable et peut être soumis à une bonne rectification. Pour repasser au glycérol, il suffit alors d'hydrater cet époxyde, puis de le traiter par la potasse qui fournit un nouvel époxyde dont l'hydratation conduit au glycérol cherché:



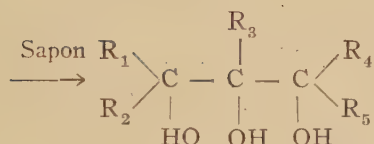
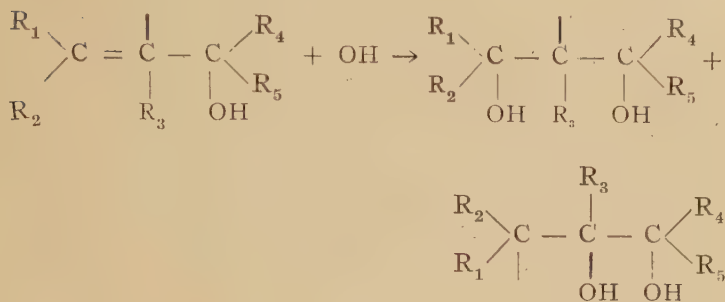
Dans la méthode précédente, après avoir fait agir le brome sur l'alcool α -éthylénique, on peut, au lieu de traiter le bibromure obtenu par la potasse, passer par l'intermédiaire des esters acétiques. Pour cela le bibromure est traité par une solution acétique d'acétate de sodium: on tombe sur un mélange de di et de triacétine, qui par saponification conduit au glycérol cherché:



b) Fixation d'une molécule d'acide hypohalogéné sur un alcool α -éthylénique.

La fixation d'une molécule d'acide hypohalogéné sur la liaison d'un alcool α -éthylénique, conduit à un

monester halohydrique d'un glycérol, dont la saponification doit conduire au glycérol correspondant:



Comme acide hypohalogéné, on emploie soit l'acide hypochloreux, soit l'acide hypobromeux, soit l'acide hypoïodeux.

L'acide hypochloreux est préparé soit par la méthode de BAYER-LAUCH et BAMBERGER (2), soit par la méthode de DETOEUF à la chlorurée (3).

BAYER-LAUCH et BAMBERGER utilisent l'action de l'acide borique sur une solution de chlorure de chaux.

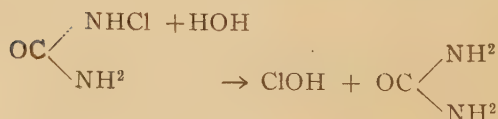
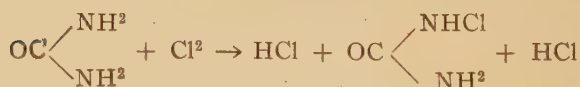
(2) BAYER, LAUCH, BAMBERGER, *D. ch. Ges. t.*, 18, p. 2287, 1885.

(3) DETOEUF, *Bull. Soc. Chim.*, t. 31, p. 102, 1922.

Le titre en chlore de la solution est alors déterminé par iodométrie inverse. (mise en liberté d'iode d'une solution d'iodure de potassium et titrage à l'hyposulfite) et on ajoute la quantité théorique correspondante de l'éthylénique : le tout est porté à la machine à agiter pendant des temps qui sont fonction de la vitesse de la réaction. Cette méthode qui donne dans certains cas d'excellents résultats, a le gros inconvénient de nécessiter l'emploi de grands volumes de solutions, le chlorure de chaux étant relativement peu soluble dans l'eau froide.

La méthode de DETÈUF, d'un emploi plus général, utilise comme source d'acide hypochloreux l'action hydrolysante d'un acide sur une solution de chlorurée.

Cette dernière, soluble dans l'eau est préparée par action d'un courant de chlore barbotant dans une solution aqueuse et refroidie d'urée.

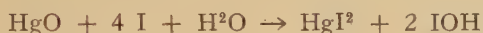


L'acide hypobromeux est obtenu en solution par la

méthode de READ et HOOK (4) qui emploient de l'eau de brome à 2 %, vieille de 2 jours.

Enfin, l'acide hypoïodeux est généralement fourni par la méthode de BOUGAULT (5) : action de la quantité théorique d'iode sur de l'oxyde jaune de mercure, mis en suspension dans de l'éther saturé d'eau.

Le composé éthylénique dissous dans de l'oxyde d'éthyle saturé d'eau est additionné d'oxyde jaune que l'on maintient en suspension ; dans ce mélange, on projette par petites portions de l'iode en quantité théorique :



Cette méthode aux halohydrines est d'un emploi assez restreint, du fait que, dans de nombreux cas, il est difficile de les saponifier et d'obtenir ainsi les glycérols substitués cherchés. De plus, ces composés, souvent instables se décomposent en verdissant à l'air.

c) *A partir d'acides ou d'esters α -éthyléniques ou de cétones α -éthyléniques.*

En effet, au lieu de partir de composés possédant déjà une fonction alcool, on peut s'adresser à des produits dans lesquels on pourra faire apparaître à côté de liaisons éthyléniques une fonction alcool. C'est le cas

(4) READ et HOOK, *Chemical Society*, p. 1.214, 1920.

(5) BOUGAULT, *C. R.*, t. 130, p. 528, 1900, et t. 131, p. 1.505, 1901.

de la fonction ester qui, par action d'un organo magnésien, conduit à un alcool tertiaire.

L'avantage de cette méthode réside dans ce fait que la fonction ester étant beaucoup moins fragile (surtout vis-à-vis des oxydants) que la fonction alcool, il sera possible de s'adresser, pour fixer deux hydroxyles sur la liaison éthylénique, à des réactifs plus violents.

D'où, dans cette série de méthodes, deux étapes:

a) Fixation de deux hydroxyles sur la liaison méthyle d'un ester éthylénique.

b) Action d'un magnésien sur le composé obtenu qui transformera la fonction ester en une fonction alcool tertiaire.

La fixation de deux hydroxyles sur la double liaison d'un ester éthylénique peut se faire par les mêmes méthodes que dans le cas des alcools α -éthyléniques, méthode de WAGNER, passage intermédiaire par un dibromé et enfin méthodes de BAYER-LAUCH et DETOEUF.

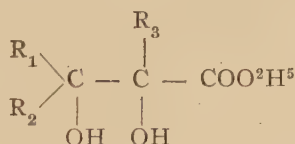
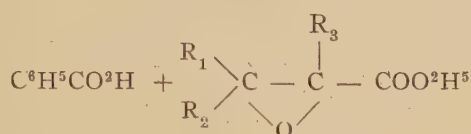
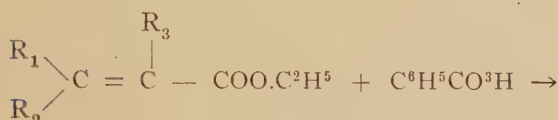
Mais on peut également s'adresser à d'autres méthodes, que la facile oxydation de la fonction alcool rendaient impossibles à employer dans le cas des alcools α -éthyléniques.

C'est tout d'abord la méthode de PRISLESJAIEFF (6):

Elle consiste à faire agir sur un composé éthylé-

(6) PRISLESJAIEFF, *D. Ch. Ges.*, t. 42, p. 4811, 1909.

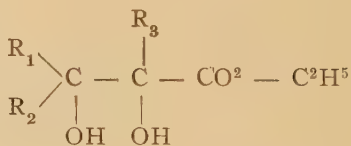
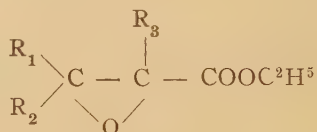
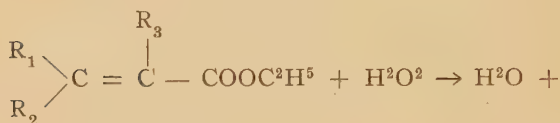
nique en solution chloroformique l'acide perbenzoïque C^6H^5COOOH dissout également dans du chloroforme: le produit de la réaction est un oxyde d'éthylène qui, saponifié, conduit à un glycol:



La méthode de WEITZ et SCHÆFFER (7) emploie comme oxydant l'eau oxygénée au lieu de l'acide perbenzoïque. Le composé éthylénique, dissout dans l'al-

(7) WEITZ et SCHAEFFER, *Ber.*, t. 37, p. 3.578, 1904.

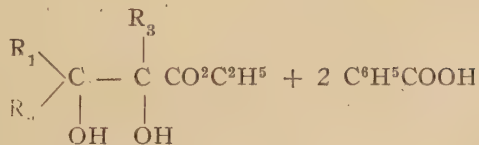
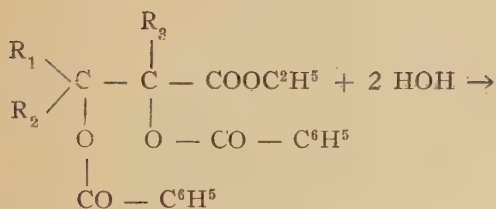
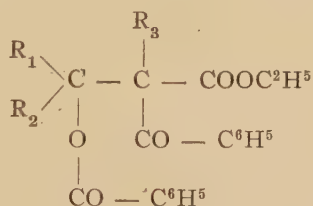
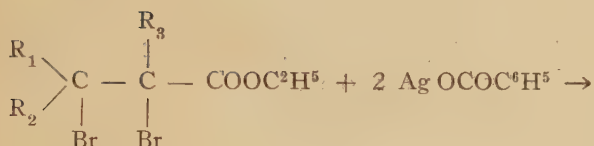
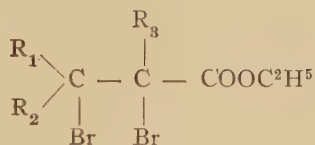
cool méthylique et additionné d'une certaine quantité de solution alcaline, est versé par petites portions dans une solution d'eau oxygénée refroidie. Le produit obtenu, un oxyde d'éthylène, est alors hydrolysé et conduit à un glycol:



La méthode d'ANSCHUTZ et KINNICUT (8) consiste à faire agir sur l'ester α -éthylénique, tout d'abord du brôme, puis ensuite, d'opposer au dibromé obtenu en solution dans le toluène, deux molécules de benzoate

(8) ANSCHUTZ et KINNICUT, *D. Ch. Ges.*, XII, p. 537, 1869.

d'argent: la saponification du diester obtenu forme un glycol-α:



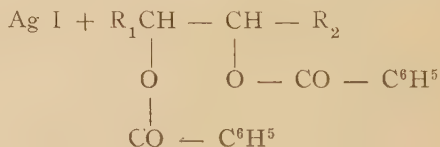
Enfin une excellente méthode pour fixer, sur une liaison éthylénique, deux radicaux acétyle ou benzoyl, a été mise au point déjà depuis quelques années au laboratoire de Chimie organique, par Monsieur le Professeur Ch. PRÉVOST (9).

La méthode de PRÉVOST consiste à opposer un corps éthylénique au complexe obtenu dans l'action de l'iode en solution benzénique sur le benzoate d'argent (complexe iodo-argento-benzoïque).

Si, en effet, on fait réagir une solution benzénique d'iode sur du benzoate d'argent sec en suspension dans du benzène anhydre, on obtient de l'iodure d'argent Ag I et le composé complexe:



Ce composé complexe, qui se comporte comme un oxydant puissant, possède la propriété de se décomposer en présence de liaisons éthyléniques. On obtient un α diester dibenzoïque et de l'iodure d'argent:

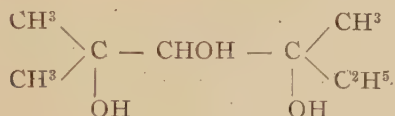


(9) PRÉVOST.

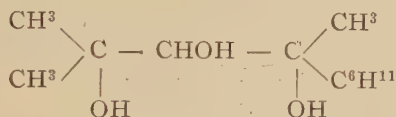
La saponification de ce dernier composé conduit à un α glycol.

Cette méthode appliquée à un ester ou à une cétone α éthylénique permet donc d'atteindre la synthèse des glycérols substitués, il suffit de faire agir sur une cétone ou un ester α éthylénique le complexe iodo-argento-benzoïque, de saponifier le diester α dibenzoïque obtenu et enfin d'opposer à la fonction ester ou cétone un magnésien RMg X , pour la transformer en une fonction alcool tertiaire.

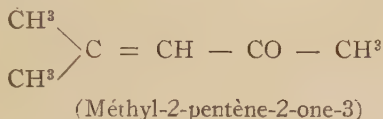
Pour la synthèse du triméthyl-éthyl-glycérol:



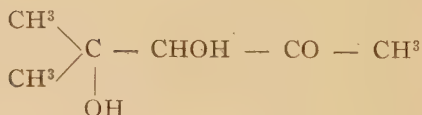
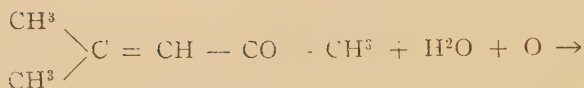
et celle du triméthyl-cyclohexyl-glycérol:



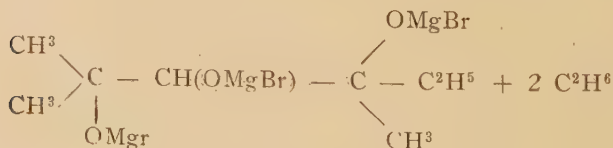
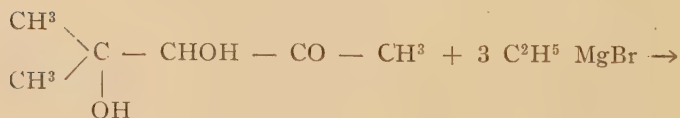
que nous avons faites, nous sommes partis de l'oxyde de mésityle.

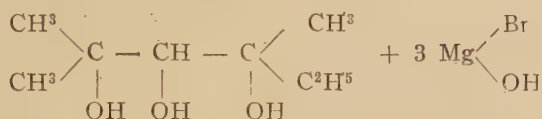
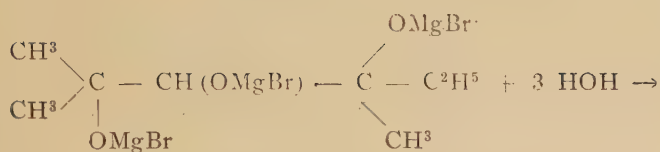


Sur cet oxyde de mésityle, nous avons tout d'abord fixé deux hydroxyles par la méthode de WAGNER et nous avons ainsi obtenu le triméthyltriose ou méthyl-2-pentanediol-2-3-one-4.

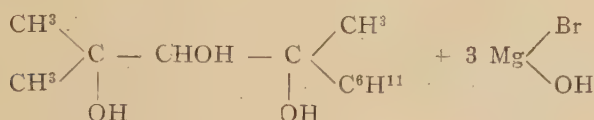
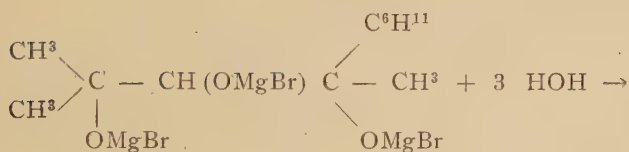
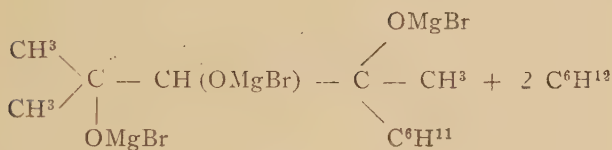
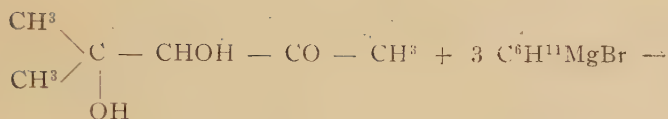


L'action de ce triméthyltriose sur du bromure d'éthylmagnésium et du bromure de cyclohexylmagnésium nous a conduit respectivement au triméthyléthylglycérol et au triméthylcyclohexylglycérol:





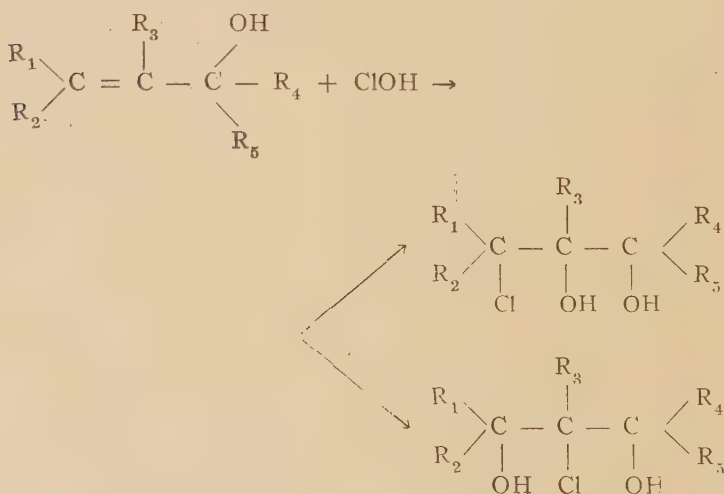
et



2) Synthèse des monoesters chlorhydriques de glycérol

Pour faire la synthèse des monoesters chlorhydriques de glycérol, la méthode la plus générale consiste à faire agir sur un alcool α éthylénique l'acide hypochloreux. Celui-ci se prépare ainsi que nous l'avons dit plus haut, soit par la méthode de BAYER-LAUCH et BAMBERGER, soit par la méthode de DETOEUF à la chlorurée.

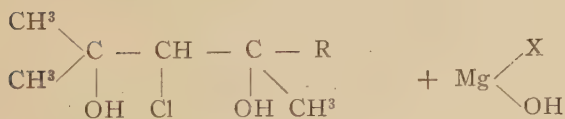
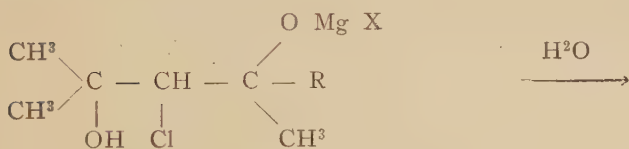
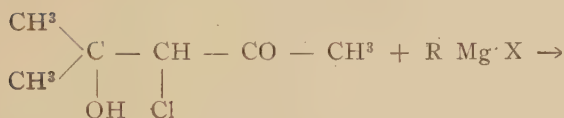
L'inconvénient de cette méthode réside dans le fait que dans le cas où les deux carbones doublement liés sont également substitués, la réaction n'est pas univoque et donne naissance à deux isomères qu'il est généralement difficile de séparer par distillation.



Signalons de plus que, dans le cas où les deux carbones sont inégalement substitués, la règle de MARCKOWNICKOW indiquant que l'hydroxyle OH de l'acide hypochloreux se fixe sur le carbone le plus substitué, ne représente que l'allure principale de la réaction.

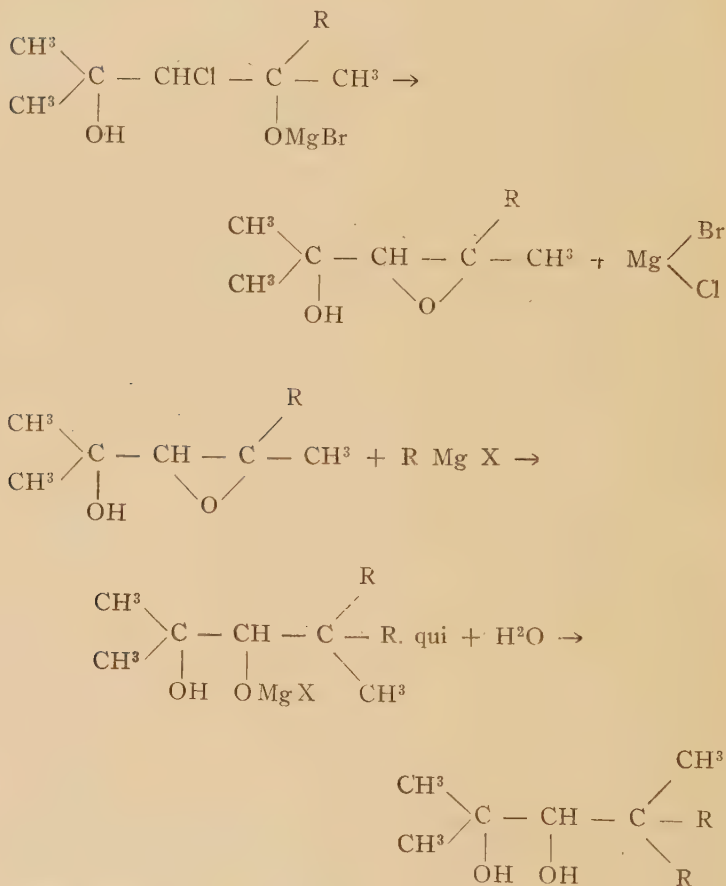
Les chlorhydrines que nous avons préparées l'ont été par d'autres méthodes que nous allons rappeler brièvement:

La première consiste à faire réagir un magnésien RMgX sur le chloro-3-méthyl-2-pentanediol-2-one-4 (ester monochlorhydrique de la méthylpentanolone)



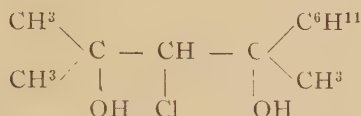
Dans cette réaction le groupe cétonique réagit le premier et si l'on a soin de maintenir un bon refroidissement interne et une vive agitation, on favorise nettement la formation du produit normal, c'est-à-dire la

formation d'un alcool tertiaire chloré et l'on réduit de ce fait la production d'un alcool: ce dernier provenant selon FOURNEAU et TIFFENEAU (10) de l'action du magnésien sur l'oxyde d'éthylène formé aux dépens de l'alcool chloré:



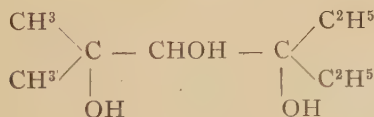
(10) FOURNEAU et TIFFENEAU, *Bull. Soc. Chim.*, p. 547, 1907.

C'est par cette méthode que nous avons obtenu le chloro-3-méthyl-2-cyclohexyl-4-pentanediol-2-4 (ester monochlorhydrique du triméthylcyclohexyglycérol).



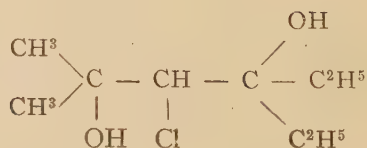
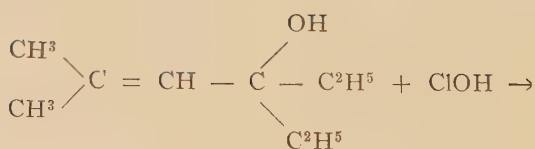
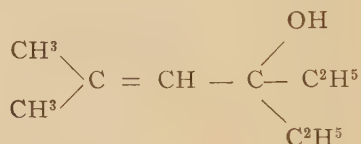
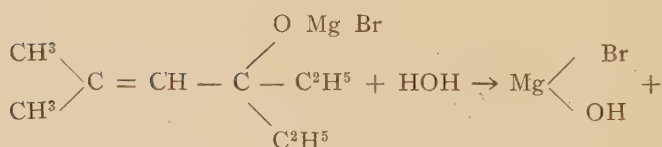
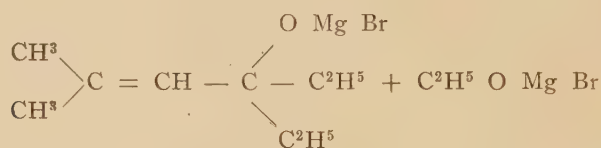
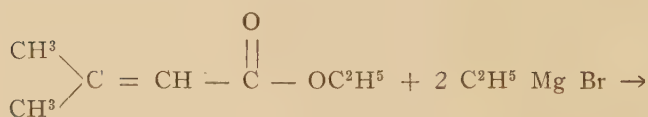
par action de la chlorhydrine de l'oxyde de mésithyle sur le bromure de cyclohexylmagnésium $\text{C}^6\text{H}^{11}\text{Mg Br}$.

Une autre méthode que nous avons employée dans la synthèse du chloro-3-méthyl-2-éthyl-4-hexanediol-2-4 (ester monochlorhydrique du diméthyl-diéthylglycérol) :



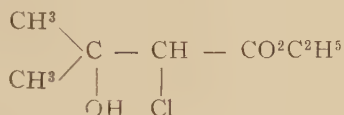
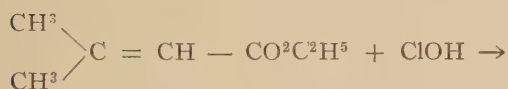
fait tout d'abord agir un magnésien RMg X sur le diméthylacrylate d'éthyle: l'alcool tertiaire éthyléni-

que obtenu traité par l'acide hypochloreux conduit à l'ester chlorhydrique:



Cette dernière méthode donne généralement de mauvais rendements du fait que l'acide hypochloreux se fixe difficilement sur l'alcool tertiaire α éthylénique formé dans la première réaction, et il semble que ce soit la présence même de cette fonction alcoolique tertiaire qui rende cette fixation difficile.

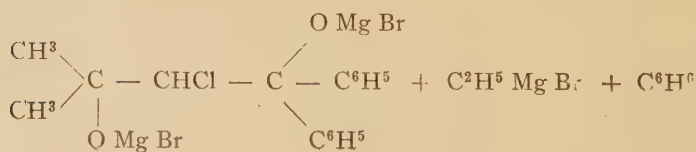
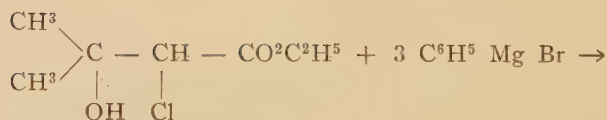
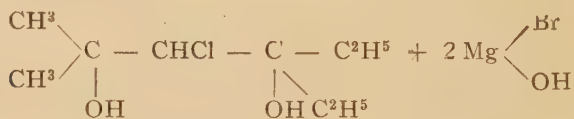
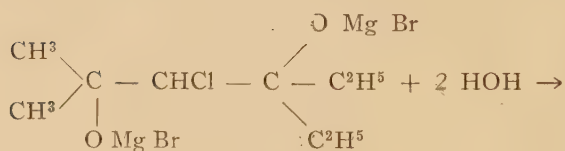
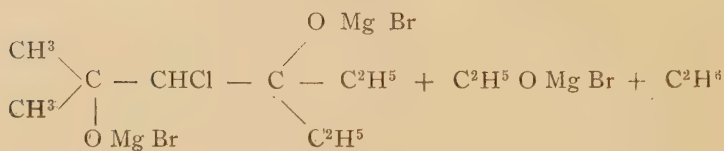
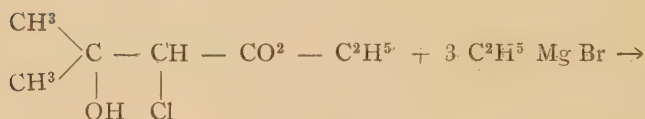
C'est pourquoi nous avons interverti l'ordre des réactions: nous avons tout d'abord fait réagir l'acide hypochloreux sur le diméthylacrylate d'éthyle et nous avons ainsi obtenu comme produit principal de la réaction le chloro-2-méthyl-3-butane-ol-3-ate d'éthyle ou ester oxychloré de DARZENS (11).

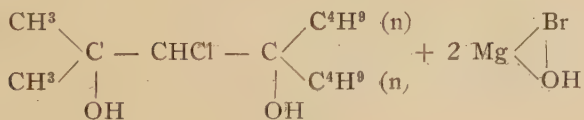
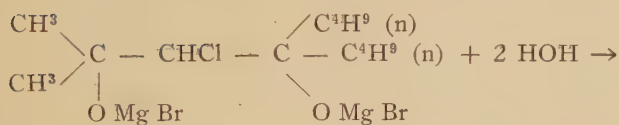
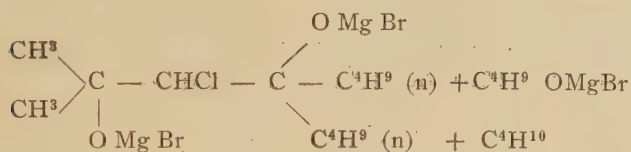
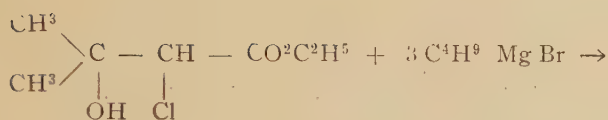
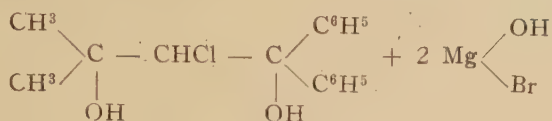
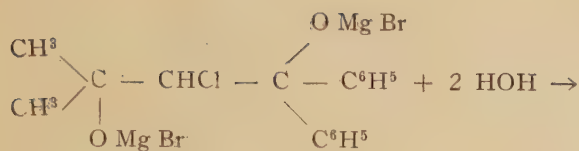


L'action sur cet ester oxychloré de DARZENS, des bromures d'éthyl-magnésium, de phényl-magnésium et de n-butylmagnésium, nous a fourni, avec d'excellents

(11) DARZENS, C. R., CLI, 883, 1910

rendements les monoesters chlorhydriques des glycérols substitués correspondants:





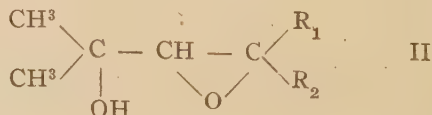
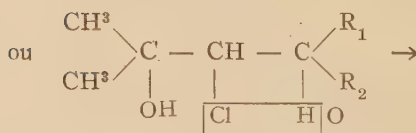
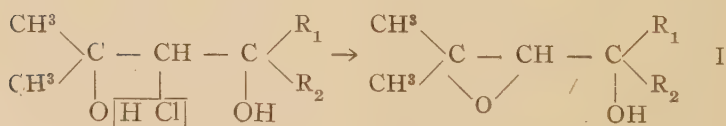
Sur ces trois esters chlorhydriques ainsi obtenus, nous avons tenté diverses réactions.

1) Tout d'abord, nous avons essayé de saponifier l'atome d'halogène et de passer au glycérol substitué correspondant: les résultats obtenus sont loin d'être positifs, sauf dans le cas du chloro-3-méthyl-2-cyclohexyl-4-pentanediol-2-4:



qui nous a fourni avec de bons rendements le méthyl-2-cyclohexyl-4-pentanediol-2-3-4.

2) Par action sur ces esters chlorhydriques en solution étherée, de la potasse fondue et pulvérisée, nous avons obtenu l'arrachement d'une molécule d'hydra-ride et la formation d'un époxyde pouvant répondre à l'une ou l'autre des formules suivantes:



Il est à peu près impossible de dire lequel de ces deux composés on obtient dans la réaction précédente. Il est très probable, sinon certain, que le produit obtenu est un mélange en parties à peu près égales des époxydes I et II.

L'hydrolyse des époxydes obtenus ne nous a pas conduit à des résultats satisfaisants.

Pour l'exposé de notre travail nous adopterons le plan suivant:

Première partie

Préparation du triméthyl-éthyl-glycérol (diméthyl-2-4-hexane triol 2-3-4) et du triméthyl-cyclohexyl-glycérol (méthyl-2-cyclohexyl-4-pentanetriol-2-3-4).

a) Préparation du triméthyltriase (méthyl-2-pentanediol-2-3-one-4).

b) Action du bromure d'éthylmagnésium sur le triméthyltriase.

c) Action du bromure de cyclohexylmagnésium sur le triméthyltriase.

d) Action du bromure d'anisylmagnésium sur le triméthyltriase.

Deuxième partie

Préparation des monoesters chlorhydriques des:

Triméthyl-cyclohexylglycérol (chloro-3-méthyl-2-cyclohexyl-4-pentanediol-2-4).

Diméthyl-diéthyl-glycérol (chloro-3-méthyl-2-éthyl-4-hexanediol-2-4).

Diméthyl-diphénylglycérol (chloro-3-méthyl-2-diphényl-4-4butanediol-2-4).

Diméthyl-n-dibutyl-glycérol (chloro-3-méthyl-2-n-butyl-4-octanediol-2-4).

1. *Chloro-3-méthyl-2-cyclohexyl-4-pentanediol-2-4.*

a) Préparation.

c) Action au sein de l'éther anhydre de KOH fondue et pulvérisée.

d) Hydrolyse des composés époxydiques.

2. *Chloro-3-méthyl-2-éthyl-4-hexanediol-2-4.*

a) Préparation.

b) Action au sein de l'éther anhydre de KOH fondue et pulvérisée.

d) Hydrolyse des composés époxydiques.

3. *Chloro-3-méthyl-2-dicyclohexyl-4-4-butanediol-2-4.*

a) Préparation.

b) Action au sein de l'éther anhydre de KOH fondue et pulvérisée.

d) Hydrolyse des composés époxydiques.

4. Chloro-3-méthyl-2-n-butyl-4-octanediol-2-4.

a) Préparation.

b) Action au sein de l'éther anhydre de KOH
fondue et pulvérisée.

d) Hydrolyse des composés époxydiques.

Conclusion.

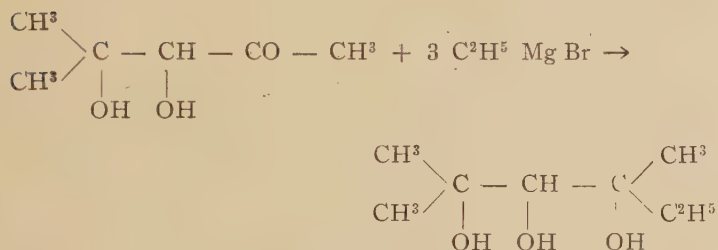
PREMIERE PARTIE

PRÉPARATION
DU TRIMÉTHYL-ÉTHYLGLYCÉROL
ET DU
TRIMÉTHYL-CYCLOHEXYLGLYCÉROL

Action du bromure d'éthylmagnésium sur le triméthyltri-ose

Triméthyl-éthylglycérol

Le bromure d'éthylmagnésium réagit sur le triméthyltri-ose pour donner le triméthyl-éthylglycérol:



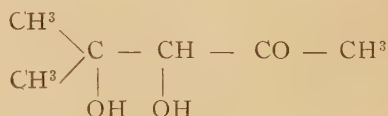
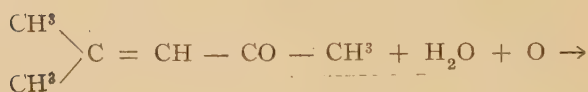
RAVIER (12) en 1933, au laboratoire de Pharmacie chimique, avait ainsi préparé le triméthyl-phénylglycérol, et Mlle VEILER (13) avait obtenu par la même voie le tétraméthylglycérol.

(12) Thèse Univ., Nancy, 1933.

(13) Thèse Univ., Nancy, 1933.

1° Préparation du triméthyltriost

Si l'on traite l'oxyde de mésityle par le permanganate de potassium en solution acétonique, selon la méthode de WAGNER (14), on obtient, avec un assez bon rendement, par fixation de deux hydroxyles, le triméthyltriost ou méthyl-2-pentanediol-2-3-one-4:



Mode opératoire (HARRIES et PAPPUS modifié) (15)

On fait une solution de 32 gr. 20 de permanganate de potassium dans 1.126 cc. de propanone, additionnés de 60 cc. d'eau. On fait tomber goutte à goutte cette solution dans un mélange de 15 cc. d'oxyde de mésityle et de 30 cc. de propanone et on agite le mélange précédent au moyen d'un agitateur mécanique.

Durant toute l'opération, il faut maintenir la température aux environs de 0°, aussi entoure-t-on d'un mélange réfrigérant de glace et sel, le ballon dans le-

(14) *Ber. d. d. chem. ges.*, XXI, 1.234, 1888.

(15) HARRIES et PAPPUS, *Ber d. d. Chem. Ges.*, XXXIV, 2.979, 1905.

quel on opère. On poursuit l'agitation environ une demi-heure après l'introduction de toute la solution oxydante, puis, on laisse au repos un certain temps pour bien laisser déposer le bi-oxyde de manganèse formé. Celui-ci est alors surmonté par un liquide peu coloré; on fait passer pendant quelques minutes un courant de gaz carbonique pour neutraliser la potasse formée par décomposition du permanganate. On filtre à la trompe et on récupère la propanone.

Dans le liquide aqueux résiduel, on fait passer à nouveau un courant de CO^2 , puis on concentre dans le vide jusqu'à évaporation totale de l'eau, c'est-à-dire à consistance sirupeuse. On verse le résidu dans un cristalliseur de grand diamètre que l'on place dans le vide sulfurique pendant 24 heures. Les produits secondaires de la réaction, le propanone-al et l'oxyde de mésityle n'ayant pas réagi se trouvent éliminés au cours de ces évaporations successives.

Le résidu sirupeux contient le triméthyltriose cherché et du carbonate de potassium qu'on élimine par précipitation au moyen de l'éther et filtration. Un nouveau séjour dans la cloche à vide sulfurique élimine toute trace d'eau; on distille alors.

Le triméthyltriose passe à 75° sous 5 mm. et se présente sous la forme d'un liquide sirupeux, épais, coloré en jaune. Le rendement de l'opération est de 45 % environ.

Constantes physiques:

$$n = 1,444;$$

$$d = 1,066.$$

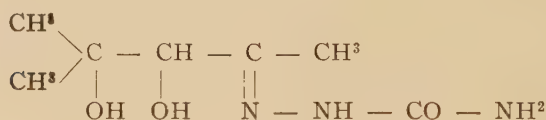
Réfraction moléculaire:

Trouvée: 32,924;

Calculée: 32,947.

Sa semicarbazone a été préparée selon un mode opératoire classique:

1 gr. 50 de triméthyltriase additionné de 50 cm³ d'alcool à 95° et d'une solution aqueuse de 1 gr. 50 d'acétate de sodium et de 1 gr. 50 de chlorhydrate de semi-carbazide a été chauffé en tube scellé à 120° pendant deux heures. Après refroidissement, l'alcool a été évaporé; le résidu obtenu extrait à l'éther et recristallisé dans l'alcool à 50° fond à 192° et répond à la formule:



2° Action du bromure d'éthylmagnésium

sur le triméthyltriase: Triméthyl-éthylglycérol

Théoriquement, il faut faire réagir trois molécules de magnésien pour une de triméthyltriase: deux servent à bloquer les hydroxyles, et une réagit sur la fonction cétonique et donne, après décomposition par l'eau, une fonction alcoolique tertiaire. Il ne paraît pas indiqué de mettre le triméthyltriase en présence d'un excès de magnésien, dont l'action est généralement déshydratante,

MODE OPÉRATOIRE

a) *Préparation du bromure d'éthylmagnésium*

On dispose sur un bain-marie, un ballon à trois tubulures d'une contenance de 1.500 cc. bien sec. Dans une des tubulures passe le tube intérieur d'un réfrigérant ascendant, et dans l'autre la tubulure d'une ampoule à brôme de contenance moyenne.

Dans le ballon, on introduit 6 grammes de magnésium en tournures et de l'éther anhydre en quantité juste suffisante pour baigner les copeaux et, dans l'ampoule, 30 gr. de bromure d'éthyle dilués de 3 à 4 fois leur volume d'éther anhydre. On fait tomber quelques gouttes du mélange dans le ballon que l'on chauffe modérément en le tenant dans les mains. Une fois la réaction amorcée, c'est-à-dire quand le magnésium est attaqué, on ajoute rapidement, par la tubulure centrale, environ 100 cc. d'éther anhydre; puis on règle la vitesse d'introduction du bromure d'éthyle de façon à ce que la réaction se poursuive modérément.

Pendant toute l'opération, il est nécessaire d'agiter de temps en temps. On laisse ensuite au repos pendant 1 heure environ, en ayant bien soin de fermer la sortie du réfrigérant par un tampon de coton.

Ce magnésien est liquide, de couleur gris ardoisé. Connaissant son volume total, on peut alors procéder à son titrage par la méthode de JOB et REICH (16), à l'iode en solution benzénique.

(16) BULL. soc. Chimie, 1923, p. 1.416.

b) *Action du bromure d'éthylmagnésium
sur le triméthyltriase*

Les magnésiens étant très sensibles à l'action de l'air, c'est la substance antagoniste que l'on ajoute au réactif de GRIGNARD.

Le ballon contenant le magnésien est porté dans un mélange réfrigérant de glace et sel. On adapte un agitateur mécanique dans la tubulure centrale. Quand le mélange est bien refroidi, on introduit goutte à goutte, en évitant soigneusement toute élévation de température, 10 gr. de triméthyltriase dilués de 4 à 5 fois leur volume d'éther anhydre. La vitesse d'écoulement ne doit pas dépasser au début une goutte à la seconde.

Quand tout le liquide est introduit, on continue l'agitation pendant un certain temps, puis on sort le ballon de son mélange réfrigérant pour lui laisser reprendre la température ambiante.

On le verse alors par petites quantités dans un grand cristalliseur contenant de la glace pilée et on agite énergiquement après chaque nouvelle addition.

On dissout alors la magnésie formée par l'acide acétique ou sulfurique dilué. L'acide acétique a le gros inconvénient d'être soluble dans l'éther lors de l'extraction. Aussi, quand il n'y a pas de risque de déshydratation, vaut-il mieux employer l'acide sulfurique dilué au quart.

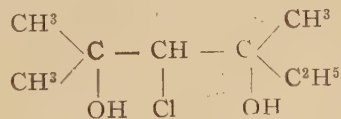
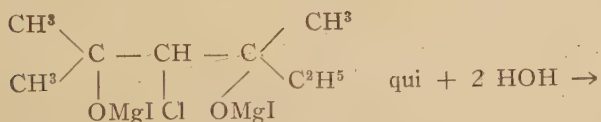
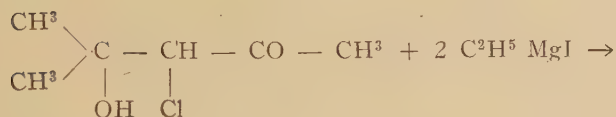
On décante la couche éthérée, puis on épuise trois fois à l'éther les solutions aqueuses. Les solutions éthérées réunies sont neutralisées avec une solution de car-

bonate de sodium, puis on les sèche par agitation avec du sulfate de sodium anhydre pendant une demi-heure. On filtre dans le vide et on récupère l'éther au bain-marie.

Le résidu très faible est mis dans un cristalliseur placé sous la cloche à acide sulfurique. Au bout de plus d'un mois seulement se sont formés quelques cristaux de triméthyléthylglycérol fondant à 74°.

Le rendement est très mauvais. Il vaut donc mieux, pour cette préparation, employer le procédé de MM. PASTUREAU et BERNARD (17) à partir de la chlorhydrine de l'oxyde de mésityle.

Ces auteurs préparent le triméthyléthylglycérol par action de l'iodure d'éthylmagnésium sur la chlorhydrine de l'oxyde de mésityle.

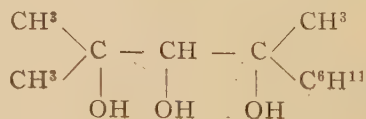
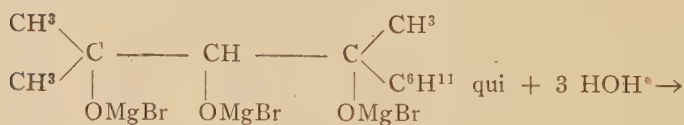
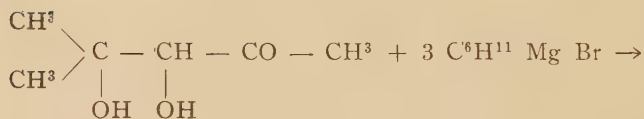


(17) *Bull. Soc. Chim.*, XXXIII, 1445, 1923.

Action du bromure de cyclohexylmagnésium sur le triméthyltriolse

Triméthylcyclohexylglycérol

Le bromure de cyclohexylmagnésium agit également sur le triméthyltriolse (méthyl-2-pentanediol-2-3 one 4) et forme le triméthylcyclohexylglycérol.



PM = 216.

MODE OPÉRATOIRE

Le magnésien du bromure de cyclohexyle a été préparé à partir de 11 grammes de magnésium et de 75 grammes de bromure de cyclohexyle.

Sur ce magnésien, nous avons fait tomber goutte à goutte 20 grammes de triméthyltriase dilués de quatre fois leur volume d'éther anhydre. La réaction terminée, le complexe magnésien mixte se présente sous forme d'un résidu sirupeux.

Nous l'avons décomposé par la glace, puis épuisé par l'éther. Celui-ci après neutralisation a été récupéré. Par refroidissement, le résidu se prend intégralement en une masse formée de jolies aiguilles. Nous avons essayé de les purifier en utilisant à cet effet différents solvants. C'est en définitif le benzène que nous avons adopté, notre glycérine y étant insoluble à froid, tandis qu'elle s'y dissout totalement à chaud.

Les cristaux essorés sur plaque de porcelaine poreuse fondent à 127°.

ANALYSE

La combustion, après un séjour de 24 heures de la substance dans le vide sulfurique a donné les chiffres suivants:

Poids de la substance	0,2718
Poids de H ² O	0,2759
Poids de CO ²	0,6637

Trouvé Calculé pour $C^{12} H^{24} O^3$		
C %	66,59	66,66
H %	11,28	11,11

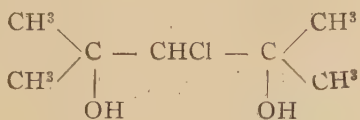
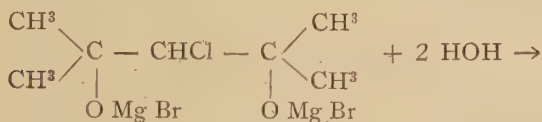
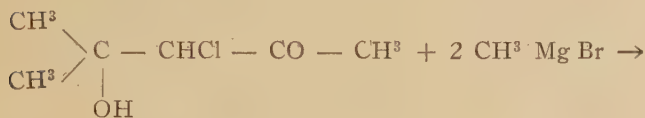
Cette réaction s'est faite avec un bon rendement, ce qui nous a un peu étonné, étant donné que nous n'avions obtenu qu'un faible résultat lors de la préparation du triméthyléthylglycérol, et que, par la suite, l'action du bromure d'anisylmagnésium sur le triméthyltriase ne nous a rien donné du tout.

Et, en effet, nous avons tenté la synthèse du triméthylanisylglycérol par action sur ce même triméthyltriase du bromure d'anisylmagnésium. La réaction ne nous a conduit à aucun composé intéressant.

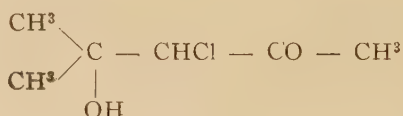
Action du bromure de cyclohexylmagnésium sur la chlorhydrine de l'oxyde de mésityle

Préparation de l'ester monochlorhydrique du triméthylcyclohexylglycérol

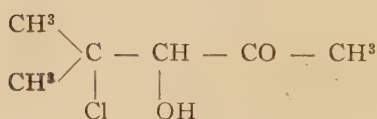
C'est en nous inspirant des travaux de PASTUREAU et BERNARD que nous avons été amenés à isoler l'ester monochlorhydrique du triméthylcyclohexylglycérol. Ces auteurs, en effet, avaient obtenu avec un assez bon rendement l'ester monochlorhydrique du tétraméthylglycérol par action du bromure de méthyl-magnésium sur la chlorhydrine de l'oxyde de mésityle.



Cette chlorhydrine qui a été préparée pour la première fois par MM. PASTUREAU et BERNARD (18) est une matière première assez facilement accessible. BADER (19) qui en prépara d'assez grandes quantités en 1926 remarqua qu'elle devait être constituée par deux isomères bouillant à 5° de différence.



I



II

Le second isomère se forme en quantité trois fois moindre que le premier; en suivant le mode opératoire décrit par BERNARD, nous avons séparé la fraction passant de 65° à 75° sous 10 mm. constituée par le premier isomère. Le rendement est de 33 %.

MODE OPÉRATOIRE

40 grammes de chlorhydrine de l'oxyde de mésityle sont dissous dans 100 cc. d'éther anhydre. On les fait

(18) *Bull. Soc. Chim.*, XXXIII, 1.445, 1923.

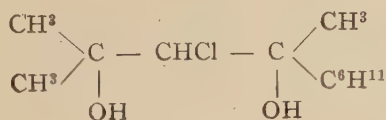
(19) Thèse Université, Nancy (Pharmacie), 1925.

tomber goutte à goutte sur du bromure de cyclohexylmagnésium, préparé à partir de 24 gr. de magnésium et 163 gr. de bromure de cyclohexyle. La réaction s'effectue normalement. On la laisse se parfaire par une nuit de repos à la température ordinaire. La combinaison magnésienne est décomposée par de la glace pilée. Après dissolution de la magnésie par addition d'acide acétique dilué, on sépare la couche éthérée. La couche aqueuse est épuisée trois fois à l'éther; les liqueurs éthérées réunies, sont neutralisées, séchées sur sulfate de sodium anhydre, et l'éther est distillé.

Le résidu, constitué par un liquide brun jaunâtre est soumis dans un ballon tritubulé à un entraînement à la vapeur d'eau. Celui-ci terminé, ce qui demande plusieurs heures, on constate que la vapeur d'eau a entraîné une substance huileuse qui surnage et qui est décantée. On extrait à l'éther. Celui-ci séché sur sulfate de sodium anhydre est distillé, et le résidu est soumis à une rectification.

La majeure partie passe entre 85° et 87° sous 9 mm.; les têtes et les queues sont constituées par les produits initiaux n'étant pas entrés en réaction.

On obtient ainsi un liquide huileux de couleur jaune ambrée constitué par l'ester monochlorhydrique du cyclohexyltriméthylglycérol ou le chloro-3-méthyl-2-cyclohexyl-4-pentanediol-2-4.



Constantes physiques:

$n_{18^{\circ}}$	1,483
$d_{18^{\circ}}$	0,959

Réfraction moléculaires:

Trouvée	64,758
Calculée	64,225

Dosage du chlore:

Poids de la substance.....	0,107
Poids du Cl trouvé.....	0,0159
Poids du Cl calculé.....	0,0161
Cl % trouvé	14,92
Cl % calculé	15,13

Les eaux d'entraînement, épuisées à l'éther, avaient laissé un résidu trop minime pour être fractionné, et titrant 11,68 % en Cl.

Saponification de la chlorhydrine

Passage au glycide

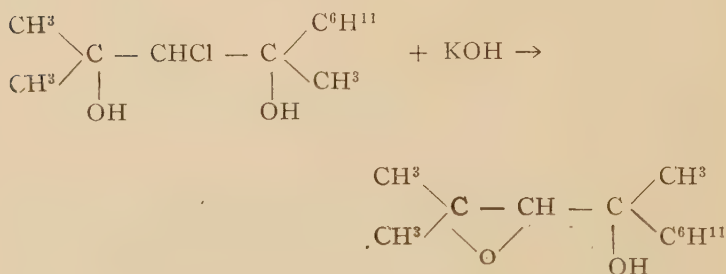
I. — ACTION DU CARBONATE DE POTASSIUM

On porte à l'ébullition à reflux dans un petit flacon d'Erlenmeyer, le mélange de 1 gr. de chlorhydrine et de deux fois la quantité théorique de carbonate de potassium dissous dans 10 cc. environ d'eau distillée. Malgré une ébullition de 10 heures, la substance ne s'est que très peu solubilisée et a bruni.

La solution aqueuse filtrée ne contient que des traces de chlorure tandis que l'insoluble contient encore beaucoup de chlorhydrine. Il ne s'est donc, à priori, transformé que très peu de substance. Après refroidissement, on filtre sur filtre mouillé. On extrait la solution aqueuse à l'éther pour éliminer les sels minéraux. L'évaporation de l'éther laisse un peu de glycérine bien cristallisée. $f = 127^{\circ}$.

II. — PASSAGE AU GLYCIDE

La chlorhydrine traitée au sein de l'éther anhydre par un excès de potasse fondue et pulvérisée, donne le glycide correspondant par élimination de HCl.



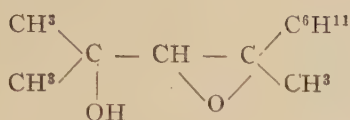
PM = 198.

MODE OPÉRATOIRE

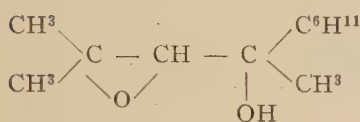
On fait une solution de 10 gr. de chlorhydrine dans 20 cc. d'éther anhydre; on ajoute par petites quantités, et en agitant sans cesse 5 gr. de potasse fondue et pulvérisée. On agite pendant 2 heures. Au bout de ce temps, il ne reste plus de Cl fixé, ce dont on s'aperçoit en faisant un Carrius ouvert. On filtre; on lave le filtre à l'éther et on laisse évaporer. On soumet alors le résidu au fractionnement.

On obtient ainsi un liquide qui bout à 87° sous

7 mm. et qui est constitué par un glycide qui peut être soit:



ou:



ou, plus exactement un mélange des deux

J'ai ainsi obtenu 6 cc. de glycide.

Constantes physiques:

n^{18°	1,480
$d_{4^\circ}^{18^\circ}$	0,96

Réfraction moléculaire:

Trouvée	58,631
Calculée	56,295

Il nous est, en effet impossible de prévoir quel est celui des glyrides qui se forme de préférence et il est vraisemblable que le produit obtenu est un mélange à parties sensiblement égales des deux glyrides possibles.

III. — HYDROLYSE DU GLYCIDE

On peut, à partir des oxydes d'éthylène, fixer dans certaines conditions les éléments d'une molécule d'eau sur le pont oxydique et obtenir ainsi des glycols. De même les glycides peuvent donner des glycérols, mais la réaction est beaucoup plus lente.

BERNARD (20) en agitant pendant 2 jours le glycide du tétraméthylglycérol avec de l'eau en présence de quelques gouttes de solution d'acide sulfurique normal, avait obtenu le glycérol correspondant:

A notre tour, nous avons essayé différents procédés, mais aucun ne nous a conduit à des résultats satisfaisants.

Outre le procédé de BERNARD, nous avons tenté de chauffer à reflux, puis à l'autoclave, le glycide additionné d'eau, en présence d'acide sulfurique. Puis, dans un autre essai, au glycide additionné d'acide sulfurique normal, nous avons ajouté de l'alcool en quantité suffisante pour obtenir une solution homogène. Malgré un séjour d'une semaine à l'autoclave, il ne s'est pas hydrolysé la moindre trace de glycide.

Ainsi que l'avait constaté RAVIER (21), pour cette série de glycides, si la réaction semble se produire, elle doit être très lente à froid pour devenir réversible à chaud.

(20) *Bull. Soc. Chim.*, t. 33, p. 1.440, 1923.

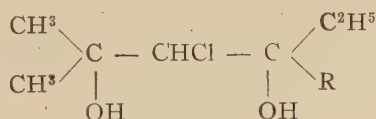
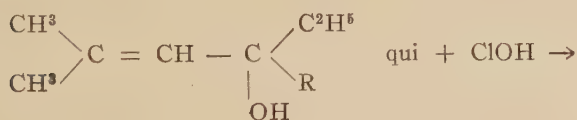
(21) Thèse Université Nancy (Pharmacie), p. 67, 1933.

DEUXIEME PARTIE

**PRÉPARATION DE QUELQUES
ESTERS MONOCHLORHYDRIQUES
DE GLYCÉROLS SUBSTITUÉS 1-3**

Action du bromure d'éthylmagnésium sur le diméthylacrylate d'éthyle

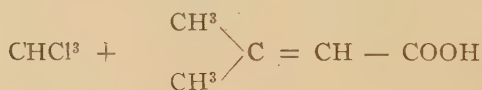
Nous pensions obtenir des esters monochlorhydriques de glycérols par action des magnésiens sur le diméthylacrylate d'éthyle, suivie de la fixation d'acide hypochloreux.



Cette méthode ne nous a donné aucun résultat positif.

I. — PRÉPARATION DU DIMÉTHYLACRYLATE D'ÉTHYLE

Le diméthylacrylate d'éthyle s'obtient par esterification de l'acide diméthylacrylique que nous avons préparé suivant la méthode de BARBIER et LESER (22) par oxydation hypochlorique de l'oxyde de mésityle.



$$\text{PM} = 100.$$

On fait passer un courant de chlore préparé à partir de:

MnO ⁴ K	15 gr.
HCl	680 cc.

dans une solution de soude à 260 gr. ⁰/₁₀₀, placée dans un mélange réfrigérant de glace et sel pour éviter toute élévation de température.

A la solution d'hypochlorite de sodium ainsi obtenue, on ajoute 75 gr. d'oxyde de mésityle. On agite

(22) *Bull. Soc. Chim.*, 1905, 805.

énergiquement à la main; il se produit alors bientôt une élévation de température telle que le mélange entre en ébullition, tandis que le chloroforme formé se dégage en abondance.

Pour obtenir de bons rendements, il est nécessaire d'agiter encore un peu, une fois l'ébullition terminée. Le mélange prend alors une couleur brun rouge. Après refroidissement, on ajoute une petite quantité de bisulfite de sodium qui détruit l'excès d'hypochlorite. Puis on verse le tout dans un grand cristalliseur de 2 litres; on ajoute de l'acide sulfurique au 1/4 jusqu'à réaction acide et l'acide diméthylacrylique formé se prend en une masse que surnage le liquide. Le tout est traité par de l'éther et les eaux sont épuisées à trois reprises. L'éther distillé laisse un résidu que l'on verse dans un cristalliseur. Le tout se prend bientôt en une masse cristalline qui, essorée sur plaque de porcelaine poreuse et purifiée par recristallisation fond à 69°. Les cristaux sont constitués par des aiguilles.

II. — PRÉPARATION DU DIMÉTHYLACRYLATE D'ÉTHYLE

Le procédé de LOCQUIN et ELGHOZY (23), qui utilise un mélange d'éthanol et de toluène légèrement acide ne nous a pas donné de bons résultats. Nous avons donc employé le procédé classique: action de l'éthanol en présence d'acide sulfurique dilué.

(23) LOCQUIN et ELGHOZY, *Bull. Soc. Chim.*, p. 445, 1927 (Mémoires)

Pour celà, on chauffe pendant 10 à 14 heures, 100 grammes d'acide diméthylacrylique avec 300 grammes d'alcool absolu et 8 cc. d'acide sulfurique, dans un ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant ascendant. On ajoute après refroidissement du carbonate de sodium en quantité suffisante pour obtenir une réaction alcaline, et de l'eau. On distille à pression normale. L'éther est décanté puis additionné de celui qui a servi à l'extraction de la couche aqueuse. Les liqueurs éthérées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre puis distillées. Le résidu constitué par le diméthylacrylate d'éthyle passe à 150°-152° et répond à la formule:



$$\text{PM} = 128.$$

Le rendement de l'opération est de 62 %.

Constantes physiques:

$n_D^{18^\circ}$	1,437
$d_{4^\circ}^{18^\circ}$	0,9208

Réfraction moléculaire:

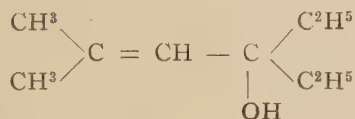
Trouvée	36 419
Calculée	35.796

Action du bromure d'éthylmagnésium sur le diméthylacrylate d'éthyle

Sur un magnésien d'éthyle préparé à partir de 16 gr. de magnésium et bien glacé, nous avons fait tomber goutte à goutte 41 gr. de diméthylacrylate d'éthyle, dilués dans trois fois leur volume d'éther anhydre.

La combinaison magnésienne est décomposée suivant le mode opératoire habituel: l'éther est décanté, la couche aqueuse est extraite par de l'oxyde d'éthyle, les liqueurs étherées réunies, neutralisées, lavées, sont séchées puis distillées.

Le résidu est fractionné; la plus grande partie passe de 59° à 61° sous 10 mm. et constitue le corps:



C'est le méthyl-2-éthyl-4-hexène-2-ol 2.

Constantes physiques:

$n_D^{18^\circ}$	1,45
$d_4^{18^\circ}$	0,8609

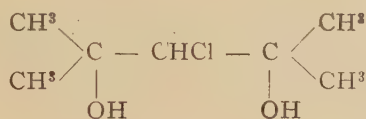
Réfraction moléculaire:

Trouvée	44,373
Calculée	44,655

L'action de l'acide hypochloreux sur cet alcool doit théoriquement mener à l'ester monochlorhydrique du diméthyl-diéthyl-glycérol. Mais cet acide n'a pas voulu se fixer.

Action des bromures d'éthyle, phényle et n-butyl magnésium sur l'éther oxychloré de Darzens

Devant notre insuccès précédent, nous avons essayé alors de faire agir auparavant l'acide hypochloreux sur le diméthylacrylate d'éthyle. C'est ainsi que nous avons obtenu l'éther oxychloré de DARZENS (24) qui, sous l'action des magnésiens conduit facilement aux esters monochlorhydriques de glycérols comme l'avait constaté M^{lle} VEILER (25) qui a obtenu ainsi l'ester monochlorhydrique du tétraméthylglycérol.

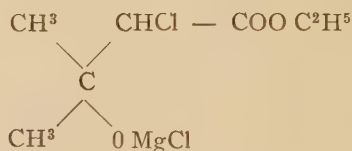
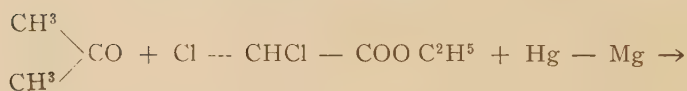
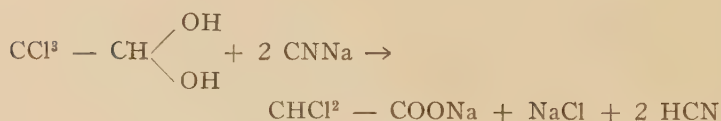


DARZENS préparait son éther par action de l'acétone en présence d'amalgame de magnésium sur le dichloracétate d'éthyle. Celui-ci s'obtient facilement par esterification de son sel de sodium que fournit la réaction de

(24) DARZENS, *C. R.*, CXXXIX 1214 1904.

(25) Mlle VEILER, Thèse Université, Nancy (Pharmacie), 1936.

WALLACH, c'est-à-dire, l'action du cyanure de sodium sur l'aldéhyde trichlorée.



Le complexe formé, détruit par l'eau, conduisait alors à l'éther α -chloro- β -oxy-isovalérique.

Comme nous avons une assez forte quantité de diméthylacrylate d'éthyle, il était beaucoup plus facile de préparer l'éther oxychloré de DARZENS par action de l'acide hypochloreux sur cet éther.

PRÉPARATION DE L'ÉTHER OXYCHLORÉ

DE DARZENS

La solution d'acide hypochloreux a été préparée par la méthode de BAYER-LAUCH-BAMBERGER (26) à partir du chlorure de chaux.

On introduit dans 500 cc. d'une solution d'acide hypochloreux, titrant 4,50 % en chlore, 30 gr. de diméthylacrylate d'éthyle. On a ainsi un large excès de chlore.

On porte à la machine à agiter pendant deux heures et on laisse une nuit au repos avant d'extraire à l'éther. Les liqueurs éthérées, séchées et distillées, il reste un résidu que l'on soumet au fractionnement dans le vide.

On obtient, comme l'avait remarqué M^{lle} VEILER (27) divers composés qui bouillent de 50° à 77° et sont constitués par des isomères de l'éther cherché.

La fraction 75°-77° est constituée par l'éther oxy-chloré de DARZENS ou le chloro-2-méthyl-3-oxy-3-propanoate d'éthyle.



$$\text{PM} = 180,5.$$

Constantes physiques:

$n_D^{18^\circ}$	1,448
$d_4^{18^\circ}$	1,146

(26) BAYER, LAUCH, BAMBERGER, *C. Ch. Ges.*, t. 18, 2.287, 1885.

(27) Mlle VEILER, Thèse Université, Nancy, 1936.

Réfraction moléculaire:

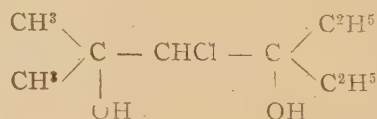
Calculée	42,659
Trouvée	42,164

Dosage du chlore par la méthode de STÉPANOW:

Prise d'essai	0,188
Poids de Cl trouvé	0,0375
Poids de Cl calculé	0,0369
Cl % trouvé	19,99
Cl % calculé	19,66

ACTION DU BROMURE D'ÉTHYLMAGNÉSIUM
SUR L'ÉTHÉR OXYCHLORÉ DE DARZENS
ESTER MONOCHLORHYDRIQUE
DU DIMÉTHYL-DIÉTHYLGLYCÉROL

Le bromure d'éthyl-magnésium réagit sur l'éther oxychloré de DARZENS pour donner avec un bon rendement la chlorhydrine correspondante.



Il faut, en théorie mettre en jeu trois molécules de magnésien pour une d'éther: un molécule bloque l'hydroxyle, deux autres réagissent sur la fonction cétonique et la transforme en fonction alcoolique tertiaire. Pratiquement, nous en prendrons un excès.

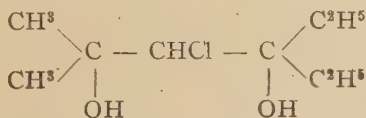
MODE OPÉRATOIRE

Sur un magnésien préparé à partir de 16 gr. de magnésium et 75 gr. de bromure d'éthyle, on fait tomber goutte à goutte 27 gr. d'éther oxychloré de DARZENS, dilués dans trois fois leur volume d'éther anhydre.

La combinaison magnésienne décomposée suivant le mode opératoire habituel est épuisée à l'éther. Les éthers neutralisés, lavés, séchés sont alors distillés et le résidu est soumis à un fractionnement.

On obtient de 75° à 109° des produits n'ayant pas réagi, puis, le thermomètre monte brusquement à 119° tandis que des cristaux se forment dans le réfrigérant et le bouchent.

Ceux-ci purifiés par recristallisation dans l'alcool bouillant fondent à 78° et sont constitués par le chloro-3-méthyl-2-éthyl-4-hexanediol-2-4.



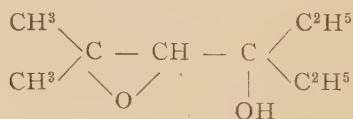
PM = 194,5

Dosage du chlore par la méthode de STÉPANOW

Prise d'essai	0,1864
Poids de Cl trouvé	0,0334
Poids de Cl calculé	0,0340
Cl % trouvé	17,92
Cl % calculé	18,25

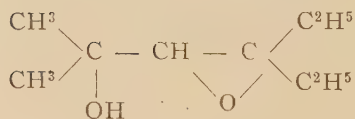
PASSAGE AU GLYCIDE

La chlorhydrine traitée par la potasse fondue au sein de l'éther anhydre, selon le mode opératoire habituel, nous a conduit à un composé qui se présente sous la forme d'un liquide jaune pâle. Il peut être constitué soit par:



I

ou par:



II

mais plutôt par un mélange à parties sensiblement égales des deux composés précédents.

Constantes physiques:

$n_D^{18^\circ}$	0,92
$d_4^{18^\circ}$	1,432

Réfraction moléculaire:

Calculée	44,63
Trouvée	44,596

HYDROLYSE DU COMPOSÉ PRÉCÉDENT

Nous n'avons pas obtenu assez de glycide pour mener à bien cette opération. Le produit s'est bien solubilisé, mais le résidu était si peu important que nous n'avons pu l'identifier.

Action du bromure de phénylmagnésium sur l'éther oxychloré de Darzens

La réaction avec ce magnésien s'est bien faite, mais les rendements ont été très faibles en raison des nombreuses manipulations nécessaires pour éliminer le diphényle qui se forme toujours en assez grande quantité dans la préparation des magnésiens du bromure de phényle.

Pour faire ce magnésien, et pour éviter la formation en grande quantité de diphényle, nous avons utilisé un agitateur mécanique muni d'une soupape à mercure. Malgré tout, il est impossible d'éviter la formation de diphényle.

MODE OPÉRATOIRE

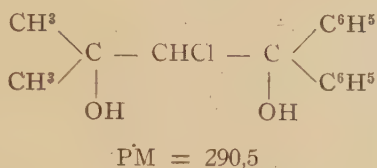
Sur un magnésien préparé à partir de 16 gr. de magnésium et 104 gr. de bromure de phényle, on fait tomber goutte à goutte, 32 gr. d'éther oxychloré de DARZENS.

Le complexe magnésien est décomposé par la glace puis épuisé à l'éther. Celui-ci, après les traitements successifs habituels est distillé. Le résidu est alors soumis à un entraînement à la vapeur d'eau qui est le seul moyen pratique d'éliminer le diphényle.

Le benzène provenant de la décomposition du magnésien passe au début, puis le diphényle cristallise

dans le réfrigérant. On prolonge l'opération jusqu'à ce que l'on ne perçoive plus de gouttelettes cristallisant dans l'eau de distillation.

Le résidu du ballon est alors, par deux fois, épuisé par 500 à 600 cc. d'eau bouillante. L'ester monochlorhydrique du diméthylidiphénylglycérol cristallise dans ces eaux par refroidissement sous forme de belles aiguilles fondant à 110° répondant à la formule:



Dosage du chlore par la méthode de STÉPANOW

Prise d'essai	0,1005
Nombre de cc. de NO ³ Ag employés.....	11,6
Poids de Cl trouvé.....	0,01278
Poids de Cl calculé.....	0,01228
Cl % trouvé	12,716
Cl % calculé	12,22

Les pertes de produit ont été si grandes pendant toutes ces manipulations que nous n'avons pas obtenu, malgré d'autres opérations, assez de chlorhydrique pour passer au glycide qui normalement doit s'obtenir sans plus de difficultés que ceux de toute cette série.

Action du bromure de n-butylmagnésium sur l'éther oxychloré de Darzens

Ester monochlorhydrique du n-n dibutyldiméthylglycérol

I. — PRÉPARATION DU BROMURE DE N-BUTYLE

Dans un ballon de 5 litres on fait une solution de bromure de potassium, à raison de 1.545 gr. de bromure pour 1.350 cc. d'eau distillée. On ajoute 888 gr. (12 molécules) d'alcool butylique normal; puis, peu à peu, 2 kgr. (1.087 cc.) d'acide sulfurique.

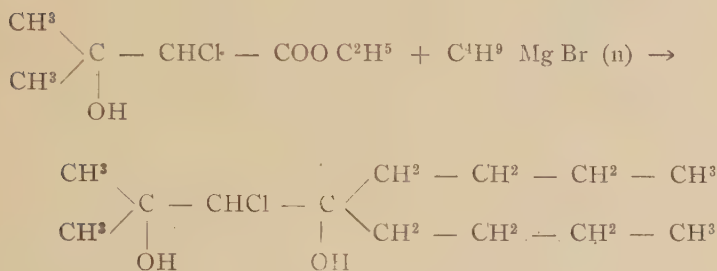
La dernière moitié de l'acide est introduite au moyen d'une ampoule à brome, le ballon étant relié à un réfrigérant ascendant.

Il faut agiter pour éviter la formation de deux couches, puis, on fait bouillir à reflux pendant 2 heures.

On sépare alors la couche insoluble dans l'eau. Celle-ci, lavée à l'eau est alors traitée successivement par 200 gr. d'acide sulfurique, puis 500 cc. de solution de carbonate de sodium à 10 %. On lave à l'eau pour enlever l'excès de CO_3Na^2 . On sèche sur sulfate de sodium anhydre, puis, après filtration, on distille. Le bromure de butyle passe à 101-104° sous la pression normale. Le rendement de l'opération est de 90 %.

II. — ACTION DU BROMURE DE N-BUTYLMAGNÉSIUM SUR L'ÉTHÉR OXYCHLORÉ DE DARZENS

Le bromure de n-butyilmagnésium réagit bien avec l'éther oxychloré et nous conduit avec un bon rendement à l'ester monochlorhydrique du diméthyl-n-n-dibutylglycérol.



$$\text{PM} = 250,5.$$

MODE OPÉRATOIRE

Sur un magnésien préparé à partir de 16 gr. de magnésium et 91 gr. de bromure de n-butyle, on fait tomber goutte à goutte 27 gr. d'éther oxychloré de DARZENS dilués de trois fois leur volume d'éther anhydre.

Le magnésien décomposé selon la méthode habituelle est épuisé à l'éther. Celui-ci, neutralisé, lavé, séché, est distillé.

Le résidu est alors soumis à un fractionnement dans un vide de 10 mm. Les produits n'ayant pas réagi

passent de 75° à 150°, puis la chlorhydrine cherchée passe de 154° à 157°.

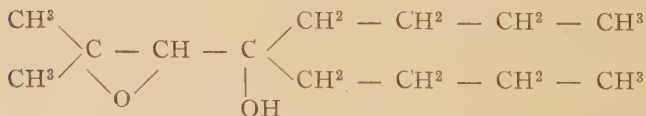
Cette partie laissée au repos pendant deux jours cristallise et les cristaux obtenus fondent à 60°.

Dosage du chlore par la méthode de STÉPANOW

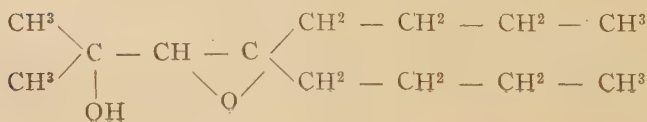
Prise d'essai	0,2236
Poids de Cl trouvé	0,03266
Poids de Cl calculé	0,03344
Cl % trouvé	14,606
Cl % calculé	14,171

III. — PASSAGE AU GLYCIDE

10 gr. de chlorhydrine sont traités au sein de l'éther anhydre par le double de la quantité théorique de potasse fondue et pulvérisée. On agite pendant deux heures. Après filtration et évaporation de l'éther, on fractionne le résidu. Sous un vide de 15 mm., nous avons obtenu un produit liquide qui passe à 127°-129° et qui est soit:



ou:



ou plus exactement un mélange à parties sensiblement égales des deux composés.

Constantes physiques:

$n_D^{18^\circ}$	1,442
$d_{4^\circ}^{18^\circ}$	0,921

Réfraction moléculaire:

Trouvée	61 209
Calculée	62.584

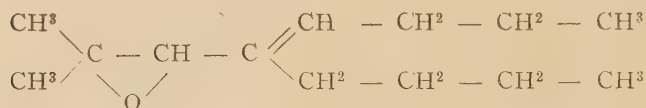
IV. — HYDROLYSE

Le produit obtenu précédemment est chauffé à reflux dans un vase d'Erlenmeyer avec de l'eau et une trace d'acide sulfurique.

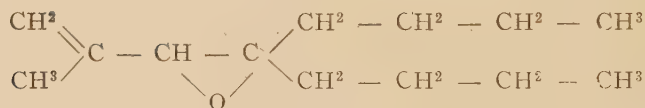
Malgré une chauffe de huit heures, il est resté un produit insoluble. Celui-ci repris à l'éther, a été soumis au fractionnement. Une partie passe fixe à 77° sous 15 mm. et réduit le permanganate de potassium en solution acétonique. Ce doit être un produit de déshy-

dratation possédant une liaison éthylénique et pouvant répondre à l'une des deux formules:

soit:



ou:



$$\text{PM} = 196.$$

Constantes physiques:

$n_D^{18^\circ}$	1,429
$d_4^{18^\circ}$	0,8136

Réfraction moléculaire:

Trouvée	62,152
Calculée	61,427

ANALYSE

La combustion du produit après un séjour de 24 heures dans le vide sulfurique nous a donné les chiffres suivants:

Prise d'essai	=	0,1007
Poids de H^2O	=	0,1099
Poids de CO^2	=	0,2939
Poids de		

H %	12,14	12,24
C %	79,61	79,59

CONCLUSION

Au cours de notre travail, nous avons tout d'abord montré que l'action du triméthyltriose,



sur un magnésien R-MgX , constitue une excellente méthode de synthèse des glycérols substitués. C'est par cette méthode que nous avons pu préparer le triméthyl-éthyl-glycérol et le triméthyl-cyclohexyl-glycérol. Le triméthyltriose, point de départ, a été obtenu par fixation de deux hydroxyles sur l'oxyde de mésityle.

Nous avons ensuite indiqué que le diméthylacrylate d'éthyle pouvait conduire à la synthèse de monoesters de glycérols substitués. Pour cela nous avons fait agir sur ce diméthylacrylate d'éthyle, tout d'abord l'acide hypochloreux et nous avons ainsi obtenu l'ester oxy-chloré de Darzens sur lequel l'action d'un magnésien conduit à l'ester chlorhydrique cherché.

VU:

Nancy, le 24 juin 1938.

Le Président de thèse,

PASTUREAU.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 24 juin 1938.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

PASTUREAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 25 juin 1938.

Le Recteur de l'Académie,

pour le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

Le Doyen délégué,

CORNUBERT.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	17
INTRODUCTION	21
Préparation des glycérols substitués	23

PREMIERE PARTIE

Préparation du triméthyl-éthylglycérol et du triméthyl-cyclohexylglycérol

Action du bromure d'éthylmagnésium sur le triméthyltri- ose. Triméthyl-éthylglycérol	53
Action du bromure de cyclohexylmagnésium sur le trim- éthyltri-ose. Triméthylcyclohexylglycérol	60
Action du bromure de cyclohexylmagnésium sur la chlo- hydrine de l'oxyde de mésityle. Préparation de l'ester monochlorhydrique du triméthylcyclohexylglycérol.	63
Saponification de la chlorhydrine. Passage au glycide....	67

DEUXIEME PARTIE

Préparation de quelques esters monochlorhydriques de glycérols substitués 1-3

Action du bromure d'éthylmagnésium sur le diméthylacry- late d'éthyle	73
Action du bromure d'éthylmagnésium sur le diméthylacry- late d'éthyle	77
Action des bromures d'éthyle, phényle et n-butyl magnésium sur l'éther oxychloré de Darzens	79
Action du bromure de phénylmagnésium sur l'éther oxy- chloré de Darzens	86
Action du bromure de n-butylmagnésium sur l'éther oxy- chloré de Darzens. Ester monochlorhydrique du n-n-di- butyldiméthylglycérol	88
CONCLUSION	95

